

Phospholipides et évolution placentaire

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le 20 Avril 1945

par

GEORGES MAZEL

Diplômé d'Hygiène

Interne de l'Hôpital Psychiatrique de Montdevergues

né le 19 juillet 1919 à Thézan-les-Béziers (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse		MM. CRISTOL, professeur, <i>Président</i> .	}	<i>Assesseurs</i>
		TURCHINI, professeur		
		CADERAS DE KERLEAU, agrégé		
		MONNIER, agrégé		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

(PIERRE ROUGE)

1946

Phospl
re.

Mot

Phospholipides et évolution placentaire

Phospholipides et évolution placentaire

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le 20 Avril 1945

par

GEORGES MAZEL

Diplômé d'Hygiène

Interne de l'Hôpital Psychiatrique de Montdevergues

né le 19 juillet 1919 à Thézan-les-Béziers (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs
de la Thèse

MM. CRISTOL, professeur, *Président*.

TURCHINI, professeur

CADERAS DE KERLEAU, agrégé

MONNIER, agrégé

} *Assesseurs*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

(PIERRE-ROUGE)

1946

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

PROFESSEURS

Chaires :

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HÉDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
— — — — —	GIRAUD <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale	MASSABUAU.
— — — — —	LAPEYRE.
Clinique obstétricale	N...
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIÈRE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des malad. des enf. et hygiène du 1 ^{er} âge	BOUDET.
Clinique de dermato-syphillographie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, <i>assesseur</i>
Clinique gynécologique	AIMES
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.

Charges de cours :

Anatomie.....	LAUX.
Histologie.....	GRANEL.
Radiologie.....	LAMARQUE.

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE,
VIREs, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE

CHARGÉS D'ENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Chimie.....	MONNIER <i>agrégé</i> .	Clinique de la tuber-	
Microbiologie	CARRÈRE <i>agrégé</i> .	culose.....	VIDAL, <i>professeur</i> .
Histoire nat. médic.	HARANT, <i>agrégé</i> .	Pathologie et propé-	
Pharmacologie	HARANT, <i>agrégé</i> .	deutique chirurgicale	MOURGUE-
Pathologie médicale.	BOUCOMONT, <i>agr.</i>		MOLINES, <i>agr.</i>
— — — — —	BERT, <i>agrégé</i> .	Pathologie chirurg.	TRUC, <i>agrégé</i> .
Propédeutique médi.	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Chirurgie expérim....	N...
Clinique interne....	PUECH, <i>professeur</i> .	Médecine opératoire.	ROUX, <i>agrégé</i> .
Clinique des malad.		Accouchements	CADERAS
contagieuses	JANBON, <i>professeur</i> .		de KERLEAU, <i>agr.</i>
		Stomatologie	HOUPERT <i>Dr. en méd.</i>

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Médecine	MM. P. RIMBAUD	Chirurgie.....	MM. MOURGUE-MOLINE
—	BOUCOMONT	—	ROUX
—	BERT	Urologie	TRUC
—	LAFON, <i>chargé d'agr.</i>	Accouchements....	CADERAS
Chimie.....	MONNIER.		DE KERLEAU
Bactériologie ...	CARRÈRE.		
Hist. nat. médic.	HARANT.		



A MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE

A MA MÈRE

*Humble témoignage de ma profonde
affection et de ma reconnaissance
pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.*

A MES BEAUX-PARENTS

avec toute mon affection.

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CRISTOL

*qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A MON JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur TURCHINI

*avec tous nos remerciements pour sa
sollicitude envers nous.*

Monsieur le Professeur agrégé CADERAS DE KERLAU

*en reconnaissance de la sympathie
qu'il n'a cessé de nous témoigner.*

Monsieur le Professeur agrégé MONNIER

*qui a bien voulu accepter de juger
ce travail.*

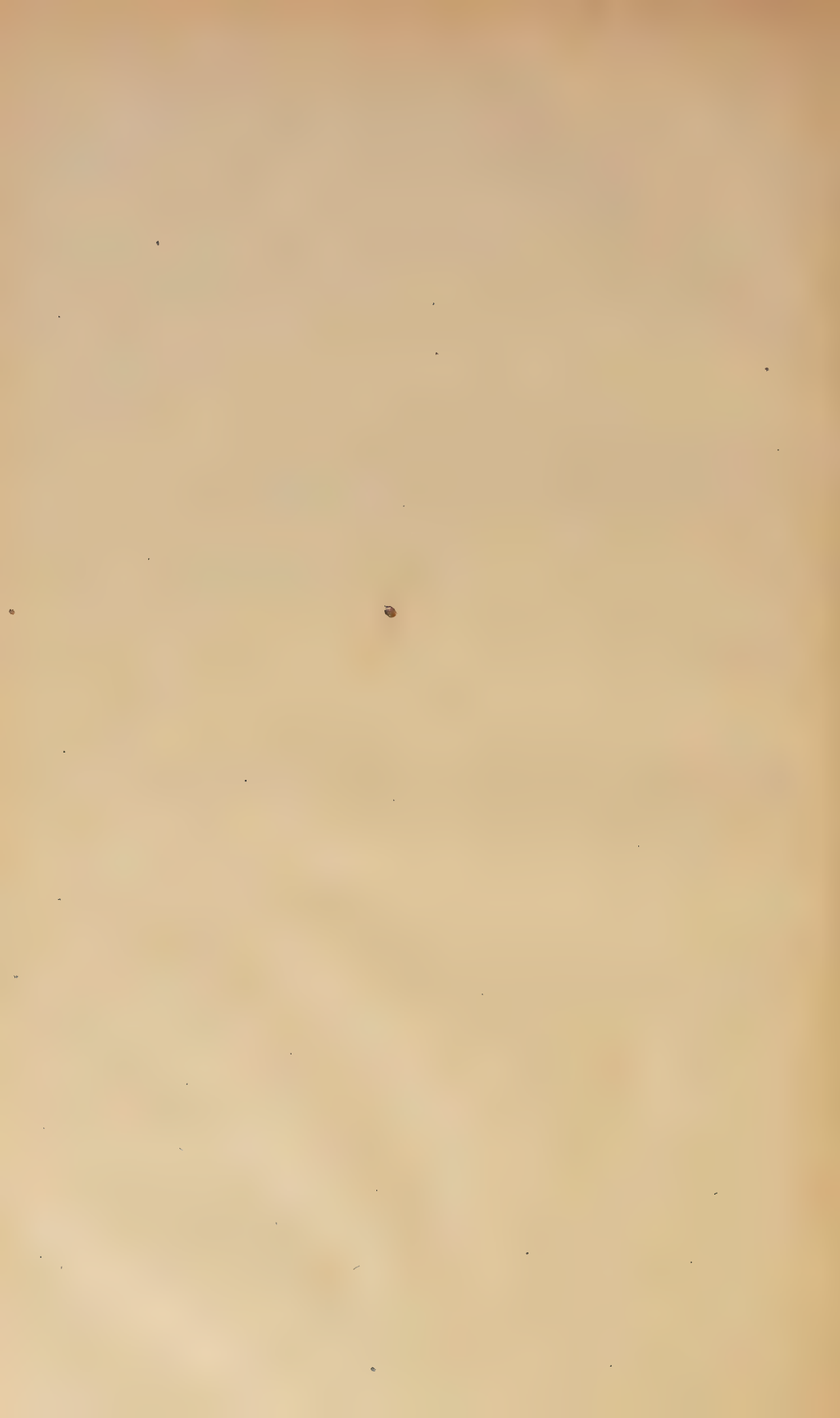
A TOUS NOS MAITRES

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAZERGES

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine

*Avec nos remerciements pour l'aide
qu'il nous a apportée dans l'élabo-
ration et la rédaction de ce travail.*

A MES CAMARADES D'INTERNAT



INTRODUCTION

L'étude de la croissance et du développement tissulaire fut à l'origine essentiellement morphologique ; à ce titre elle devait se borner durant bien des années à des constatations d'ordre purement histologique.

La compréhension d'un tel problème ne pouvait cependant tarder à faire appel à toutes les disciplines biologiques, et l'étude des phénomènes de croissance retint plus particulièrement l'attention des chercheurs.

L'application de techniques chimiques à l'analyse des tissus avait, il est vrai, permis de découvrir un domaine qui, bien que ne formant qu'une partie du champ d'action physiologique de la question, se révélait déjà aussi vaste et aussi complexe que celui de la morphologie elle-même.

Les modifications morphologiques d'un tissu, en effet, s'accompagnent ou proviennent de modifications métaboliques auxquelles prennent part tous les constituants cellulaires, c'est là un fait dont il n'est plus permis de douter.

Dans cet ordre d'idées, les acquisitions ont été à la fois très nombreuses et très importantes. Certaines notions paraissent actuellement nettement établies.

En ce qui concerne la chimie organique, qui a d'ailleurs durant bien des années laissé le pas à la chimie minérale, seuls à notre connaissance, *les glucides et protides ont fait l'objet de travaux d'ensemble*. L'accord semble pourtant en voie de réalisation sur le rôle primordial que l'on doit accorder aux lipides dans le développement des tissus. L'étude du métabolisme lipidique au cours de l'évolution tissulaire paraissait de ce fait présenter un intérêt considérable.

C'est ainsi que le Professeur CRISTOL et ses collaborateurs furent amenés à étudier les variations des lipides au cours de l'activité placentaire.

C'est à ces recherches que nous avons consacré le présent travail.

TRAVAUX ANTÉRIEURS

Notre intention n'est pas de reprendre en détail les nombreux travaux consacrés à l'étude des lipides dans les tissus à croissance rapide ; cette énumération dépasserait d'ailleurs le cadre de ce travail.

Nous voulons simplement « jalonner » la route qui devait logiquement conduire aux quelques expériences sur les lipides placentaires qui font l'objet du présent travail.

Rappelons donc brièvement que c'est à la suite de recherches sur la constitution lipidique des tumeurs que M. le Professeur CRISTOL et ses collaborateurs furent amenés à étudier la constitution lipidique de la villosité chorale.

Deux séries de recherches doivent dès lors retenir notre attention, d'une part celles concernant les tumeurs expérimentales, d'autre part celles relatives aux tumeurs humaines.

* * *

Une première série d'expériences, en effet, porta sur des tumeurs de Flexner-Jobling du rat [5].

Rappelons brièvement que l'évolution de ces tumeurs est très rapide ; elles peuvent atteindre, un mois environ après la greffe, des poids de 25 à 30 gs. La plupart ont une croissance continue ; c'est là leur évolution normale, elles sont alors constituées du point de vue histologique de plages cellulaires séparées par des plages de nécrose : au cours de son développement la tumeur devient de plus en plus riche en zones de nécrose et en fin d'évolution on peut considérer qu'elle est entièrement formée de tissu nécrosé. Dans d'autres cas, au contraire, la tumeur, après avoir atteint un faible volume, est momentanément arrêtée dans son développement : elle pourra rester stationnaire durant un certain temps ; les plages de tissu nécrosé sont alors pratiquement absentes dans de telles tumeurs.

Les lipides totaux et le phosphore lipidique ont été dosés.

1^o Sur des tumeurs en pleine évolution dont l'activité proliférative est intense.

2^o Sur des tumeurs en fin d'évolution ou tumeurs nécrosées.

P. CRISTOL, P. MONNIER et P. LAZERGES purent dégager des résultats trouvés deux constatations importantes :

1^o Les lipides totaux des tumeurs de Flexner-Jobling sont surtout composés de phospholipides et par conséquent de très peu de glycérides.

2^o La teneur en phospholipides pour cent de lipides totaux augmente progressivement avec l'accroissement de la tumeur pour atteindre son maximum (88,7 pour 100) lorsque celle-ci est en pleine activité proliférative ; à la fin de l'évolution, lorsque le processus de nécrose s'amorce, on note une diminution du taux des phospholipides.

* * *

M. le Professeur CRISTOL et ses collaborateurs devaient poursuivre ces recherches en analysant non plus des tumeurs expérimentales, mais des tumeurs humaines [6].

Les tumeurs spontanées humaines analysées se divisaient en :

1^o Tumeurs mésenchymateuses : bénignes et malignes.

2^o Tumeurs épithéliales malignes, qui peuvent se répartir en tumeurs typiques reproduisant la structure glandulaire du tissu sain aux dépens duquel elles se sont développées, des tumeurs atypiques (squirrhe, encéphaloïde) et des tumeurs métatypiques ou mixtes.

Les tumeurs analysées présentaient quelquefois deux zones d'aspect microscopique différent. L'examen histologique a permis de constater deux ordres de faits :

a) une partie en voie de développement et une zone nécrosée se trouvaient réunies sur la même tumeur ;

b) certaines tumeurs présentaient deux territoires nettement distincts par l'intensité de leur malignité.

Dans tous les cas nous avons étudié parallèlement le tissu sain au dépens duquel s'est développée la tumeur, et lorsque cela a été possible nous avons analysé les deux parties de la même tumeur.

Les résultats obtenus semblent indiquer que :

1^o Le phosphore lipidique est plus élevé dans les tumeurs expérimentales que dans les tumeurs humaines.

2^o Le phosphore lipidique des tumeurs humaines est plus élevé :

a) dans le tissu lésé que dans le tissu sain aux dépens duquel s'est développée la tumeur ;

b) dans les tumeurs malignes que dans les tumeurs bénignes. Cette augmentation est importante ; d'après les moyennes obtenues le taux dans les tumeurs malignes est plus du double de celui des tumeurs bénignes.

Le taux du phosphore lipidique semble varier avec la nature histologique de la tumeur. Il existe un parallélisme entre la teneur en phospholipides et le pouvoir proliférant des cellules cancéreuses. (Les tumeurs épithéliales malignes atypiques sont plus riches en phospholipides que les tumeurs métatypiques et typiques.)

3° Le pourcentage des phospholipides par rapport aux lipides totaux est plus élevé :

a) dans les tumeurs expérimentales de Flexner-Jobling que dans les tumeurs spontanées ;

b) dans les tissus tumoraux que dans les tissus sains aux dépens desquels ils se sont développés.

D'autre part, l'analyse chimique des différentes parties de ces tumeurs a permis de souligner deux faits intéressants :

1° Les phospholipides pour cent de tissu frais sont toujours nettement diminués dans la partie nécrosée ou présentant une malignité moindre.

2° Le taux des phospholipides de la zone nécrosée ou présentant une malignité moindre pour cent de lipides totaux est bien plus bas que celui des phospholipides de la partie en voie de développement.

L'analyse des tumeurs expérimentales d'une part et des tumeurs humaines d'autre part conduisait donc à des conclusions semblables ;

Il existe un parallélisme certain entre la teneur en phospholipides et la malignité d'un tissu néoplasique,

tout au moins en ce qui concerne la rapidité de croissance.

L'index phosphatidique d'un tissu néoplasique apparaît dès lors comme un test de croissance cellulaire.

Il était permis de se demander si les variations des lipides totaux et des phospholipides avec la prolifération cellulaire relevaient d'un processus métabolique particulier aux multiplications néoplasiques ou d'un processus métabolique plus général d'activité cellulaire qu'elle soit physiologique ou pathologique.

Aucun tissu mieux que la villosité chorale ne se prêtait à de telles investigations, ceci avec d'autant plus de raisons que quelques recherches éparses paraissent sur ce point riches en promesses.

Tandis en effet, que HOFBAUER [11] constatait, dès 1903, que les granulations graisseuses syncitiales diminuent en volume et en nombre dans la deuxième moitié de la grossesse, Van CAUWENBERGHE [16], en 1906, insistait sur leur rôle dans le développement du placenta et signalait qu'après avoir été disséminées et situées profondément dans le syncytium au cours des premiers mois, elles envahissent les différents étages vers le milieu de la gestation, pour diminuer en fin de grossesse et faire parfois complètement défaut. En 1912, BALLARINI [1] admettait, lui aussi, que les granulations graisseuses sont plus abondantes au début et principalement au milieu de la grossesse qu'au terme ; il indiquait, en outre, que les parties les plus actives du syncytium en présentent une plus grande quantité. Cet auteur devait alors conclure que le développement du syncytium, son arrêt, sa régression sont en rapport avec les éléments de graisse qu'il contient.

Le dosage de certains lipides, par ailleurs, devait amener HIGUCHI [10], d'une part, et BIENENFELD [2],

d'autre part, à constater que le taux des constituants lipidiques est plus élevé pour le placenta de 3 à 5 mois que pour le placenta de 9 à 10 mois.

Telles sont brièvement résumées les constatations qui devaient conduire Monsieur le Professeur CRISTOL et ses collaborateurs à l'étude des lipides dans le placenta, étude [7] dont il a bien voulu nous communiquer les résultats pour en faire notre thèse inaugurale.

CHAPITRE PREMIER

I. — BUT DU TRAVAIL

Le présent travail a pour but d'étudier *les variations de la constitution lipidique du placenta au cours de son évolution.*

On sait en effet que l'intensité proliférative du placenta, au cours de son développement, peut être représentée par une courbe dont le maximum est situé aux environs de 4 mois et demi.

Les expériences ont porté sur divers placentas et sur une môle hydatiforme.

Tel est le sens général de ce travail dont l'exposé sera divisé de la façon suivante.

Nous rappellerons d'abord dans le présent chapitre les méthodes de dosage utilisées.

Nous signalerons ensuite les résultats obtenus.

Nous dégagerons enfin les conclusions générales que permet cette étude.

II. — TECHNIQUES ET MÉTHODES

La pièce à analyser est transportée immédiatement au laboratoire. Les fragments prélevés, après avoir été pesés, sont découpés en petits morceaux et plongés dans un flacon rempli d'alcool bouillant. Le poids d'alcool à 96° employé est au moins égal à quatre fois le poids du tissu soumis à l'analyse. Cette opération évite l'autolyse et permet ainsi de conserver pendant un certain temps ces prélèvements.

1) Lipides totaux.

Après 24 heures au minimum de séjour dans l'alcool à 96°, chaque fragment d'organe est découpé en fins morceaux, introduit quantitativement dans une cartouche de cellulose dégraissée et extrait dans un kumagawa durant 8 heures par l'alcool bouillant. L'alcool ayant servi à conserver la substance ainsi que les alcools de lavage du flacon et des instruments et capsules utilisés pour la découper, sont filtrés à l'aide de la cartouche et joints à l'alcool d'extraction.

L'extrait alcoolique est évaporé dans le vide. Le résidu de cette évaporation est repris par 10 cm³ de benzène anhydre conservé sur filament de sodium, ceci à trois reprises. Les solutions benzéniques sont réunies quantitativement et centrifugées pour éliminer les constituants insolubles dans ce solvant, mais solubles dans l'alcool. On évapore jusqu'à poids constant, dans une étuve électrique réglée à 50°, l'extrait benzénique ainsi obtenu. Par pesée avec une balance de précision sensible au 1/100 de milligramme, on obtient les lipides totaux.

Les lipides totaux secs sont mis quantitativement en solution chloroformique. Sur cette solution chloroformique nous avons déterminé le phosphore lipidique (les phospho-lipides ont été obtenus en multipliant par le coefficient 25 le taux du phosphore lipidique trouvé).

2) Phosphore lipidique.

Une portion de solution chloroformique contenant environ 10 milligrammes de lipides est évaporée au bain-marie et le phosphore dosé par la technique de Mme SOERENSEN et MACHEBOEUF [12-15] modifiée par FLATTER [9].

Principe. — Le principe résumé de la méthode est le suivant :

a) Minéralisation sulfo-nitrique de la substance à analyser ;

b) Précipitation du phosphore à l'état de phosphomolybdate d'ammonium ;

c) Dissolution du précipité dans un excès de soude titrée, que l'on dose en retour.

La modification apportée par FLATTER consiste dans le remplacement du filtre d'amiante par un micro-filtre en verre aggloméré.

Technique. — Dans un matras de Kjeldhal contenant la portion de solution chloroformique évaporée au bain-marie, on ajoute très exactement 1,3 cm³ d'acide sulfurique et l'on chauffe jusqu'à ce que le charbon, boursofflé au début, tombe en de fines particules et se rassemble au fond du matras. On laisse refroidir, puis l'on ajoute de l'acide nitrique fumant par petites quantités en chauffant chaque fois jusqu'à élimination des vapeurs rutilantes. Le liquide s'éclaircit peu à peu

pour devenir finalement incolore quand l'acide est complètement chassé.

On ajoute alors une quantité d'eau de 6 cm³ et 2 cm³ 5 d'une solution saturée de nitrate d'ammonium. On porte au bain-marie bouillant pendant un quart d'heure, puis l'on précipite par 6 cm³ de molybdate d'ammonium à 5 p. 100 tout en continuant à chauffer le mélange pendant un quart d'heure.

Le précipité de phosphomolybdate est séparé immédiatement de ses eaux-mères par filtration sur micro-filtre en verre aggloméré, il est lavé à l'alcool à 96° à cinq reprises par décantation et siphonage.

Le précipité de phosphomolybdate est ensuite dissout dans 3 cm³ d'ammoniaque diluée au quart et la solution est quantitativement recueillie dans une fiole d'Erlenmeyer qui est portée à l'ébullition pendant vingt minutes après y avoir ajouté 25 cm³ de soude 0,04 N. On verse alors dans ce liquide alcalin 25 cm³ d'acide sulfurique 0,04 N. et après ébullition de 2 à 3 minutes l'excès d'acide est dosé au moyen d'une solution de soude de 0,04 N. Le nombre de centimètres cubes multiplié par 0,044 donne en milligrammes la teneur en phosphore de la prise d'essai.

La justification de ces méthodes de dosage a été faite et publiée par ailleurs par M. le Professeur P. MONNIER [13].

CHAPITRE II

LES LIPIDES AU COURS DE L'ACTIVITÉ PLACENTAIRE

Les recherches dont nous allons exposer les résultats ont porté sur deux sortes de tissus.

Les premières expériences en effet ont été faites sur 16 placentas aux différents âges de la grossesse. Les circonstances, d'autre part, ont permis l'analyse d'une môle hydatiforme.

Sur ces différents tissus, les lipides totaux et les phospholipides, ont pu être déterminés.

I. — Lipides totaux placentaires.

Les caractéristiques observées pour les lipides totaux placentaires sont les suivantes (Tableau I).

1° La teneur en lipides totaux du placenta ne cesse de croître, au cours de l'évolution de cet organe, jusqu'à 4 mois 1/2, époque à laquelle elle passe par un maximum ; les taux de 2,539 pour cent de poids frais et de 22,674 pour cent de poids sec sont alors notés ;

2° Passé ce stade de 4 mois $1\frac{1}{2}$, les lipides totaux ne cessent de décroître régulièrement, pour être à 9 mois de l'ordre de 1,494 pour cent de poids frais et de 8,875 pour cent de poids sec.

TABLEAU I
LIPIDES TOTAUX DU PLACENTA

Numéros d'ordre	Ages des placentas en mois	Lipides totaux	
		pour cent de poids frais	pour cent de poids sec
15	1 $\frac{1}{2}$	1,210	7,563
7	2 $\frac{1}{2}$	1,305	9,278
18	3	1,609	12,376
9	4	2,240	17,963
11	4	2,066	18,781
12	4	2,187	21,241
10	4 $\frac{1}{2}$	2,539	22,674
16	7 $\frac{1}{2}$	1,900	15,079
14	8 $\frac{1}{2}$	1,808	14,237
5	9	1,585	11,011
2	9	1,774	12,671
4	9	1,296	8,711
8	9	1,254	8,301
1	9	1,342	9,587
3	9	1,607	11,570
6	9	1,602	11,265

Si nous considérons l'évolution placentaire, il est donc permis de conclure que le placenta, au cours de son évolution est le siège de variations de sa teneur en lipides totaux qui sont parallèles à celles de son intensité de croissance.

Ces recherches montrent donc que *les variations en lipides totaux du placenta suivent strictement la courbe de vitalité de cet organe.*

Ces variations correspondent-elles cependant à des variations parallèles de tous les constituants lipidiques,

ou ne sont-elles que le reflet de l'augmentation de certains d'entre eux ? En d'autres termes, y a-t-il des constituants lipidiques dont le rôle est plus particulièrement important au cours des phénomènes de croissance ? Telle est la question qui se pose et il a fallu pour la résoudre, faire le bilan comparatif d'ensemble de ces divers constituants.

II. — Phospholipides du placenta.

TABLEAU II
LE PHOSPHORE LIPIDIQUE
ET LES PHOSPHOLIPIDES DU PLACENTA

Numéros d'ordre	Âges des placentas en mois	Phosphore lipidique		Phospholipides		
		Pour cent de poids frais	Pour cent de poids sec	Pour cent de poids frais	Pour cent de poids sec	Pour cent de lipides totaux
15	1 $\frac{1}{2}$	0,029	0,186	0,725	4,650	60,30
7	2 $\frac{1}{2}$	0,038	0,270	0,950	6,750	72,7
18	3	0,048	0,369	1,200	9,225	75,7
9	4	0,072	0,581	1,810	14,525	80,9
11	4	0,067	0,603	1,675	15,075	82,2
12	4	0,068	0,660	1,685	16,500	77,7
10	4 $\frac{1}{2}$	0,085	0,758	2,125	18,950	83,6
16	7 $\frac{1}{2}$	0,051	0,404	1,275	10,100	67,5
14	8 $\frac{1}{2}$	0,043	0,338	1,075	8,450	60,5
5	9	0,037	0,257	0,925	6,425	58,3
2	9	0,042	0,300	1,062	7,500	59,8
4	9	0,028	0,192	0,716	4,800	55,2
8	9	0,028	0,189	0,716	4,725	56,9
1	9	0,026	0,185	0,647	4,625	48,2
3	9	0,032	0,230	0,800	5,750	49,7
6	9	0,030	0,216	0,772	5,400	48,1

Les variations subies par les phospholipides au cours de l'évolution placentaire (Tableau II) permettent de noter les deux faits suivants :

1^o Comme pour les lipides totaux, la teneur en phospholipides pour cent de poids frais et pour cent de poids sec du placenta suit la courbe de vitalité de cet organe.

2^o Cette même courbe est encore suivie par le pourcentage de phospholipides par rapport aux lipides totaux, qui, étant de 30,60 pour cent à 1 mois, s'élève progressivement jusqu'au taux de 83,6 pour cent à 4 mois 1/2 et redescend jusqu'au chiffre moyen de 53,7 pour cent à 9 mois.

Ces pourcentages de phospholipides par rapport aux lipides totaux donnent lieu certainement aux constatations les plus intéressantes, car la constance de leurs variations autorise à dire que les phospholipides dans un tissu constituent un témoin fidèle de l'exaltation de la vie cellulaire.

III. — Lipides et phospholipides d'une môle hydatiforme.

Dans la môle hydatiforme (Tableau III), les taux de lipides et de phospholipides sont sensiblement plus élevés que dans le placenta normal, ce qui confirme nettement l'hyperactivité bien connue de la villosité en état de dégénérescence kystique. Il est à penser que l'index phospholipidique est encore plus élevé dans le chorio-épithéliome.

TABLEAU III
LIPIDES TOTAUX ET PHOSPHOLIPIDES
DE LA MOLE HYDATIFORME

Lipides totaux		Phosphore lipidique		Phospholipides		
Pour cent de poids frais	Pour cent de poids sec	Pour cent de poids frais	Pour cent de poids sec	Pour cent de poids frais	Pour cent de poids sec	Pour cent de lipides totaux
2,806	23,000	0,099	0,811	2,475	20,275	88,2

Ces recherches sur la vitalité placentaire aux différents stades de la gestation nous paraissent susceptibles de contribuer à l'étude du « vieillissement » du placenta en fin de grossesse, à sa perméabilité plus grande aux colorants vitaux (Max ARON) et peut-être aussi aux germes, aux toxines, aux anticorps, etc..., voire même aux substances thérapeutiques, à mesure que l'on approche du terme de la gestation.



CHAPITRE III

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Au cours de ces recherches sur la constitution lipidique du placenta, après avoir constaté l'existence d'une corrélation indiscutable entre l'augmentation des lipides totaux d'une part et celle de leur activité de croissance d'autre part, nous avons cherché à préciser si celle-ci devait être considérée comme le reflet d'une augmentation proportionnelle de tous les constituants lipidiques ou simplement de variations plus ou moins importantes de certains constituants

Les résultats obtenus ont permis de nous rendre compte que ces variations étaient loin d'avoir pour chaque constituant la même valeur.

Si, en effet, au cours de cette étude nous avons pu constater des variations de la teneur en cholestérol et en acides gras de même sens que celles des lipides totaux et par conséquent que celle de l'intensité proliférative des tissus d'expérience, *en aucun cas cependant ces variations n'ont été aussi systématiques que celles enregistrées pour les phospholipides* dont non seulement les pourcentages par rapport au poids frais et au poids sec,

mais encore les teneurs pour cent de lipides totaux ont rigoureusement suivi dans les tissus analysés les variations de leur activité vitale.

Les constatations faites pour les phospholipides nous ont paru du plus haut intérêt, aussi est-ce à elles seules que nous avons pensé devoir consacrer ce travail.

Si l'on considère en effet l'évolution placentaire, il est intéressant de noter la parfaite concordance qui existe entre les constatations chimiques et les faits physiologiques.

On sait qu'au cours de la gestation le placenta passe par son maximum d'activité vitale vers le troisième mois. Or c'est précisément à ce point critique situé entre le troisième et le quatrième mois, moment où l'activité physiologique du placenta passe par un maximum, que les phospholipides placentaires atteignent eux aussi des valeurs maxima.

Ces constatations montrent donc d'une façon nette que les teneurs en phospholipides du placenta suivent les variations de son activité vitale.

Ces faits avaient déjà été notés pour les tumeurs (il s'agissait là de tissus pathologiques). Le fait qu'on peut les retrouver pour le placenta montre que les phospholipides dans un tissu sont un test de croissance cellulaire.

Un tel argument serait néanmoins purement expérimental s'il n'était pas justifié par un certain nombre de notions, aujourd'hui nettement établies. Il convient en effet de rappeler, tout d'abord, que les phospholipides dans les tissus semblent représenter comme le pensent certains auteurs et en particulier SINCLAIR [14] une étape intermédiaire du catabolisme des acides gras, leur présence en plus ou moins grande quantité témoignant d'un métabolisme plus ou moins actif. Dans cet ordre d'idées, d'autre part, des constatations du plus haut

intérêt ont pu être faites, si l'on considère le rapport existant entre le taux des phospholipides et le degré d'activité des organes. BLOOR a pu en effet ainsi montrer que plus un muscle est actif plus il est riche en phospholipides ; le muscle pectoral de la chauve-souris, très actif, est très riche en phospholipides [3] ; chez les poulets, les muscles atrophiques ont une teneur en phospholipides plus faible que les muscles normaux, de même si l'on compare des rats condamnés au repos à d'autres obligés à un travail très actif, on constate un accroissement des phospholipides des muscles, à l'exception du diaphragme qui présente une très forte hypertrophie. En comparant enfin des pigeons, les uns encagés, les autres conservant leur liberté de vol, le taux des phospholipides de tous les muscles est beaucoup plus élevé chez les seconds, la différence étant particulièrement marquée pour ceux des muscles qui interviennent directement dans le vol.

On conçoit alors que nos résultats ainsi interprétés nous conduisent à admettre que les phospholipides puissent être dans les tissus un test d'activité de croissance.

Une preuve indirecte de cette notion nous est d'ailleurs encore fournie par les recherches effectuées autrefois par DELEZENNE d'une part et P. CRISTOL d'autre part. En effet, après que DELEZENNE [8] eut nettement établi dès 1919, que le zinc présidant dans les organes à l'hydrolyse des phospholipides et des acides nucléiques, est d'autant plus abondant dans les tissus que ceux-ci sont plus riches en lipides phosphorés et en nucléoprotéides, P. CRISTOL [4] en 1922, à la suite de ses recherches sur la teneur en zinc des tumeurs et le rôle de cet élément dans leur croissance, a pu montrer que la teneur en zinc des cancers est proportionnelle

à la richesse des tissus en caryocinèses et à la rapidité de leur évolution.

A la lueur des travaux de DELEZENNE, les conclusions de P. CRISTOL, laissaient déjà prévoir nos résultats en ce qui concerne l'augmentation des phospholipides avec l'intensité de croissance des tissus.

De ces quelques considérations il ressort donc que l'index phosphatidique d'un tissu mesure la rapidité de sa croissance, le phosphore lipidique devant être considéré comme un élément dynamique du métabolisme.

CONCLUSIONS

Les résultats de ces quelques recherches sur la constitution lipidique des placentas, nous permettent d'énoncer les conclusions suivantes :

I. — Lipides totaux :

A) La teneur en lipides totaux du placenta est d'autant plus élevée que l'activité de croissance de l'organe est plus grande.

B) Ce même taux est plus élevé dans la môle hydatiforme que dans le placenta normal.

II. — Phosphore lipidique :

Le phosphore lipidique est d'autant plus élevé dans la villosité chorale, que l'activité de croissance tissulaire est plus grande.

III. — Le pourcentage des phospholipides par rapport aux lipides totaux est proportionnel au degré de croissance du tissu placentaire considéré.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BALLARINI (G.). — Histochemische Untersuchungen über Fettstoffe und lipiod. im Plazentargewebe. (*Arch. f. Gynack.* 1912, t. 98, pp. 156-186.)
- [2] BIENENFELD (B.). — Beitrag zur Kenntnis des Lipoidgehaltes der Placenta. (*Monatschr. f. Geburtsh. Gynaek.* 1912, t. 36, pp. 158-174.)
- [3] BLOOR (W.R.) et SNIDER (R.H.). — Taux des phospholipides et activité du muscle. (*J. Biol. Chem.*, 1934, t. 107, pp. 459-470.)
- [4] a) CRISTOL (P.). — Contribution à l'étude de la physiopathologie du zinc et en particulier de sa signification dans les tumeurs. (*Thèse de doctorat en médecine de Montpellier*, 1921-1922, n° 106, 130 pages.)
b) CRISTOL (P.). — Zinc et cancer. (*C. R. Acad. Sciences*, 1922, t. 174, pp. 887-889.)
- [5] a) CRISTOL (P.), MONNIER (Pierre) et LAZERGES (P.). — Sur certains constituants des lipides des tumeurs expérimentales de Flexner-Jobling du rat. (*C. R. de la Soc. chimique de France, section de Montpellier*, séance du 8 juillet 1939.)
b) — Sur les coefficients lipidiques des lipides extraits des tumeurs de Flexner-Jobling du rat. (*C. R. de la Soc. chimique de France, section de Montpellier*, séance du 8 juillet 1939.)
c) — Les lipides totaux et leurs constituants dans la tumeur expérimentale de Flexner-Jobling. (*Travaux des membres de la Soc. Chim. biol.*, 1941, pp. 1078-1085.)

- d) LAZERGES (P.). — Sur les lipides totaux et les phospholipides des tumeurs. (*Thèse de doctorat en Médecine, Montpellier, 1939.*)
- [6] a) CRISTOL (P.), MONNIER (Pierre) et LAZERGES (P.). — Sur les lipides des tumeurs humaines de nature histologique diverse. (*Bull. de la Soc. chimique de France, 1938, t. V, 5^e série, fasc. 12, p. 1621.*)
- b) — Sur les lipides des tissus néoplasiques et des tissus sains aux dépens desquels se développent les tumeurs. (*Bull. de la Soc. chimique de France, 1938, t. V, 5^e série, fasc. 12, p. 1622.*)
- c) MONNIER (Pierre) et LAZERGES (P.). — Etude qualitative et quantitative des lipides dans les tumeurs humaines. (*Arch. de la Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, 1938, t. 16, fasc. 11, pp. 543-586.*)
- d) MONNIER (Paul). — Etude qualitative et quantitative des lipides dans les cancers expérimentaux (épithéliomas atypiques de Flexner-Jobling). (*Thèse de Médecine, Montpellier, 1939.*)
- [7] a) CRISTOL (P.), MONNIER (Pierre) et LAZERGES. — Rôle des phospholipides dans la croissance cellulaire. (*Soc. Pharmacie de Montpellier, 1944, pp. 254-259.*)
- b) CADÉRAS (J.), MONNIER (P.) et LAZERGES (P.). — De l'activité placentaire au cours de la gestation. (*Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique, t. 37, 1942, pp. 147-152.*)
- [8] a) DELEZENNE (C.). — Le zinc, constituant cellulaire de l'organisme animal, sa présence et son rôle dans le venin de serpent. (*Annales de l'Institut Pasteur, 1919, t. 33, pp. 68-136.*)
- b) — Le zinc, constituant de l'organisme animal. (*Thèse de doctorat en Sciences naturelles de Paris, 1919.*)
- [9] FLATTER (M.). — Etude d'une méthode de microdosage du phosphore lipodique. (*Bull. Soc. Chim. biol., 1933, t. 15, n° 5, pp. 607-615.*)
- [10] HIGUCHT (S.). — Ein Beitrag sur chemischen Zusammensetzung der Placenta. (*Biochem. Ztschr., 1909, t. 15, pp. 95-104.*)
- [11] HOFBAUER. — Grundzüge einer Biologie der menschlichen Plazenta mit besonderer Berücksichtigung der Frage der fataler Ernährung. (*Wien. 1905, W. Bronnmüller, 187 pages.*)

- [12] a) MACHEBOEUF (M.). — Méthode permettant le dosage exact du phosphore dans de petites quantités de sang. (*Bull. Soc. Chim. biol.*, 1926, t. 8, pp. 464-468.)
b) — Recherches sur les composés phosphorés de sang normal. (*Thèse de doctorat en Médecine de Paris*, 1927, n° 120, 61 p.)
- [13] a) MONNIER (P.). — Justification des méthodes de dosage des lipides totaux et de leurs constituants sur de minimes quantités de tissus. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1937, t. 124, p. 1138.)
b) — Action de l'insuline sur les lipides du foie chez le chien normal et le chien dépancréaté. (*Thèse de doctorat en Sciences naturelles de Montpellier*, 1939, n° 66, 156 pages.)
- [14] a) SINCLAIR (R.G.). — Physiologie des phospholipides. (*Physiol. Rev.*, 1934, t. 14, pp. 351-403.)
b) — Further evidence of the existence of metabolic and non metabolic Phospholipide. (*J. of biol. Chem.*, 1936, t. 114, Pr. xciv.)
- [15] SOERENSEN (M.). — On the determination of small quantities of Phosphorus in proteins. (*C. R. Lab. Carlsberg*, t. 15, p. 10.)
- [16] VAN CAUVENBERGHE (A.). — Du rôle du syncytium dans la nutrition embryonnaire. (*Ann. Soc. de Méd. de Gand*, 1906, t. 86, pp. 242-249.)
-



TABLE DES MATIÈRES

Introduction	II
--------------------	----

Travaux antérieurs	13
--------------------------	----

CHAPITRE PREMIER

I. — But du travail	19
II. — Techniques et méthodes	20
1) Lipides totaux	20
2) Phosphore lipidique	21

CHAPITRE II

Les lipides au cours de l'activité placentaire	23
I. — Lipides totaux placentaires	23
II. — Phospholipides du placenta	25
III. — Lipides et phospholipides d'une môle hydatiforme ...	26

CHAPITRE III

Interprétation des résultats	29
Conclusions	33
Bibliographie	35

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de censeur de
tour j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

*Phospholipides et évolution
placentaire.*

par Georges MAZEL

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Vu

Montpellier, le 11 avril 1945.

Le Président de la thèse :

J. CRISTOL.

Vu :

Montpellier, le 13 avril 1945.

Le Doyen :

G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 14 avril 1945.

Le Recteur :

pour le Recteur, le doyen délégué :

P. MATHIAS.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

